

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



| | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 31/55, C07D 487/04</p> | | A1 | <p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/11014 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. Juli 1992 (09.07.92)</p> | | |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/02381 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. Dezember 1991 (12.12.91)</p> | | <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE).</p> | | | |
| <p>(30) Prioritätsdaten: P 40 41 465.5 22. Dezember 1990 (22.12.90) DE</p> | | <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.</p> | | | |
| <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE).</p> | | <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> | | | |
| <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : STEINER, Gerd [DE/DE]; Oberer Waldweg 1, D-6719 Kirchheim (DE). BACH, Alfred [DE/DE]; Vespasianstrasse 16, D-6802 Ladenburg (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Waltraudenstrasse 14, D-6700 Ludwigshafen (DE). RASCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse 7, D-6714 Weisenheim am Sand (DE).</p> | | | | | |
| <p>(54) Titel: 10-CYANOMETHYLENE-4-PIPERAZINE-1-YL)-PYRROLO[4,3-E]BENZOAZEPINES FOR RELIEVING MIGRAINE</p> | | | | | |
| <p>(54) Bezeichnung: 10-CYANMETHYLEN-4-(PIPERAZIN-1-YL)-PYRROLO[4,3-E]BENZOAZEPINEN ZUR BEKÄMPFUNG DER MIGRÄNE</p> | | | | | |
| | | | | | |
| <p>(57) Abstract</p> <p>The description relates to the use of 5-cyanomethylene-4-(piperazine-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepines of formula I, in which R¹, R² and R³ have the significance given in the specification, for relieving migraine.</p> | | | | | |
| <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Es wird die Verwendung von 10-Cyanmethylen-4-(piperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepinen der Formel I, in der R¹, R² und R³ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, zur Bekämpfung von Migräne beschrieben.</p> | | | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|-----|--------------------------------|
| AT | Österreich | ES | Spanien | ML | Mali |
| AU | Australien | FI | Finnland | MN | Mongolei |
| BB | Barbados | FR | Frankreich | MR | Mauritanien |
| BE | Belgien | GA | Gabon | MW | Malawi |
| BF | Burkina Faso | GB | Vereinigtes Königreich | NL | Niederlande |
| BG | Bulgarien | GN | Guinea | NO | Norwegen |
| BJ | Benin | GR | Griechenland | PL | Polen |
| BR | Brasilien | HU | Ungarn | RO | Rumänien |
| CA | Kanada | IT | Italien | SD | Sudan |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | JP | Japan | SE | Schweden |
| CG | Kongo | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SN | Senegal |
| CH | Schweiz | KR | Republik Korea | SU+ | Soviet Union |
| CI | Côte d'Ivoire | LI | Liechtenstein | TD | Tschad |
| CM | Kamerun | LK | Sri Lanka | TG | Togo |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | | |
| DK | Dänemark | MG | Madagaskar | | |

+ Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

10-Cyanmethylen-4-(piperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepinen
zur Bekämpfung der Migräne

Beschreibung

5

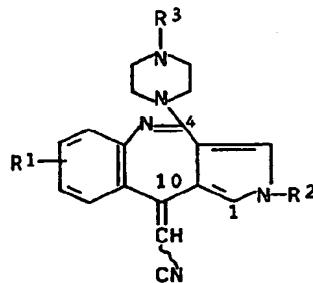
Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Verwendung von
10-Cyanmethylen-4-(piperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepinen.

10

10-Cyanmethylen-4-(piperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepine
sind bereits aus der EP-OS 291.888 bekannt. Für diese Verbin-
dungen sind neuroleptische, sedative, hypnotische und
tranquillisierende Wirkungen beschrieben worden.

15

Es wurde nun gefunden, daß 10-Cyanmethylen-4-(piperazin-1-yl)-
pyrrolo[4,3-e]benzoazepine der Formel I



I

in der

20

R¹ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom und

R² und R³ Wasserstoffatom oder C₁-3-Alkylreste,

darstellen, sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen
Säuren auch eine gute Wirkung gegen Migräne besitzen.

25

Besonders ausgeprägt ist die neue Wirkung beim (E), (Z)-7-Chlor-
10-cyanmethylen-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepin
und insbesondere beim (E)-Isomeren (A).

30

Die Herstellung der Verbindungen I ist in der EP-OS 291 888 be-
schrieben. Dasselbe gilt für die Trennung der Verbindungen I in
die cis- und trans-Isomeren sowie für die Herstellung von
galenischen Applikationsformen mit den Verbindungen I.

Die Wirkung der Verbindungen I gegen Migräne ergibt sich aus ihrer hohen Affinität zu 5-Hydroxytryptamin (5-HT_{1D})-Rezeptoren, die wesentlich stärker ist als die des Sumatriptans (Merck-Index, 11. Auflage 1989: Nr. 8979).

5

Die Wirkung wurde durch folgende Versuche gezeigt:

1) 5-HT_{1D}-Rezeptortest mit Großhirnrinde vom Rind

10 Rinderhirn wurde sofort nach Entnahme in 0,32 M Sucrose-lösung (4°C) gelegt und in Eis transportiert. Die frontale Hirnrinde wurde mit ca. 5 Volumen Sucroselösung bei 0°C im Potter-Elvehjem-Homogenisator homogenisiert. Das Homogenat wurde 15 min bei 3000 xg zentrifugiert, der Überstand gesammelt und bei 40 000 xg zentrifugiert (10 min, 4°C). Das Pellet wurde durch Resuspension und Rezentrifugation 2 mal mit Puffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4) gewaschen und kurz homogenisiert. Das Homogenat wurde portioniert und in flüssigem Stickstoff aufgenommen. Die Proteinbestimmung erfolgte mit dem BCA-Protein-Assay (Pierce, Rockford, Illinois, USA).

15 20 25 Das Homogenat wurde mit Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, 10 µM Pargylin, 4 mM CaCl₂; 0,1 % Ascorbinsäure, pH 7,7) verdünnt.

20 25 30 Die Testansätze (1 ml) setzten sich zusammen aus: 600 µg Homogenat, 3 nM ³H-Serotonin (NEN, Dreeich; spezifische Radioaktivität 23,2 Ci/mmol). Zur Belegung der 5-HT_{1A}- und 5-HT_{1C}-Rezeptoren wurde den Ansätzen 100 nM 8-Hydroxydi-propylaminotetralin und 10 nM Mianserin zugegeben. Die Bestimmung der unspezifischen Bindung erfolgte mit 1 µM Serotonin; sie betrug 65 % der totalen Bindung.

35

40

2) Vektorkonstruktion für die transiente Expression des 5HT_{1D}-ähnlichen Rezeptors

5 Die für den 5HT_{1D}-ähnlichen Rezeptor kodierende cDNA wurde mit Hilfe der Restriktionsenzyme HindIII und EcoRI aus dem Vektor mp18 isoliert und mit den kommerziell von der Firma Luvitrogen erhältlichen BstXI Linkern mit der Sequenz

5' C T T A G A G C A C A - 3'
G A A T C T C

10 versehen. Danach wurde die so modifizierte DNA-Sequenz des SHT_{1D}-ähnlichen Rezeptors in den ebenfalls von der Firma Luvitrogen kommerziell erhältlichen Klonierungsvektor pCDM8 integriert. Dazu wurde der Vektor mit dem Enzym BstXI restringiert und das sogenannte Stuffer-Fragment gelelektrophoretisch von dem Vektor abgetrennt. Nach Gelelution des um 15 das Stuffer-Fragment verkürzten pCDM8-Vektors wurde die mit BstXI-Linkern versehene für den 5HT_{1D}-ähnlichen Rezeptor kodierende DNA in den wie oben beschrieben vorbehandelten pCDM8 ligiert. Die Ligation fand bei 12°C statt und dauerte 14 h. Die verwendeten Methoden sind in "Current Protocols in 20 Molecular Biology" Band I und II, veröffentlicht von Greene Publishing Associates and Wiley Interscience ISBN 0-471-50338-X, beschrieben.

3) Transiente Expression des klonierten 5HT_{1D}-ähnlichen Rezeptors in 293 Zellen

25 Wenn nicht besonders beschrieben sind die Methoden zur Zellkultur in "Zell- und Gewebekultur" von Lindl und Bauer (Gustav Fischer Verlag) nachzulesen.

30 293 Zellen wurden unter Standard-Bedingungen in einer 10-cm-Zellkulturschale bis zu einer Zellzahl von 7 bis 8 x 10⁶ Zellen kultiviert. Nach Trypsinierung wurden die Zellen 1:3 in MEM Medium (Gibco 041 bis 1090 M), das 2,2 g/l 35 NaHCO₃ enthielt, verdünnt und erneut in 10 cm Petrischalen ausgesät. Danach wurden die Zellen für 40 bis 48 h bei 37°C kultiviert.

Die zu transfizierende DNA wurde wie folgt vorbereitet:
20 µg der DNA-Lösung (1 mg/ml), gereinigt über
CsCl-Gradient, wurden mit 437 µl H₂O versetzt, danach
wurden 62,5 µl 2 M CaCl₂ zugesetzt und schließlich
500 µl BBS. Diese Reihenfolge ist streng zu beachten.
Innerhalb von 10 min bildeten sich bei Raumtemperatur
Ca⁺⁺-Präzipitate.

Die Lösung wurde auf eine 10-cm-Zellkulturschale mit den
nach obiger Vorschrift kultivierten 293 Zellen gegeben. Nach
vorsichtiger Durchmischung wurden die Zellen 15 bis 20 h in
einem 3 % CO₂-Inkubator bei 37°C kultiviert. Danach wurden
vorsichtig 5 ml serumfreies Medium zugesetzt. Nach Ent-
vorsichtiger Durchmischung wurden die Zellen 10 min
15
Vollmedium zugesetzt. Nach 48 h Inkubation in einem 5 %
CO₂-Inkubator konnten die Zellen für pharmakologische und
elektrophysiologische Untersuchungen verwendet werden.

Den transfizierten und kultivierten Zellen wurden 2,5 ml
kaltes PBS zugesetzt. Nach 5 min Inkubation bei Raum-
temperatur wurden weitere 5 ml PBS zugegeben und die Zellen
vorsichtig von der Oberfläche der Kulturschale herunter-
gewaschen. Die Zellsuspension wurde in ein Zentrifugen-
röhren überführt und bei ca. 1.200 g 10 min lang zentri-
fugiert. Nach sorgfältiger Entfernung des Überstandes wurden
25
die Zellen für Rezeptortests verwendet.

4) Rezeptortest mit einem Ratten 5-HT_{1D}-ähnlichen transient
30 exprimierten Rezeptorklon

Humane embryonale Nierenzellen aus Beispiel 3 wurden in
50 mM Tris-HCl, pH 7,4 aufgenommen und mit Ultraschall
(Sinifer 20 sec, 90 % bei output 3, 0°C) homogenisiert. Das
35 Homogenat wurde mit Inkubationspuffer (50 µM Tris-HCl, 10 µM
Pargylin, 4 µM CaCl₂, 0,1 % Ascorbinsäure, pH 7,7) verdünnt.

Nach beendeter Inkubation des Homogenats (30 min bei 25°C) wurden die Ansätze über Glasfaserfilter (Whatman GF/F) filtriert und mit eiskaltem Puffer (50 μ M Tris-HCl, pH 7,4) gewaschen. Die auf den Filtern zurückgehaltene Radioaktivität wurde mittels Flüssigkeitsszintillationsmessung bestimmt.

Der Testansatz von 1 ml setzte sich zusammen aus 35 μ g des erhaltenen Homogenats, 3 nM 3 H-Serotonin (NEN, Dreieich; spezifische Radioaktivität 23,2 Ci/ mmol). Die unspezifische Bindung erfolgte mit Serotonin und betrug 15 % der totalen Bindung.

Die Auswertung der Kompetitionskurven erfolgte über iterative nichtlineare Regressionsanalyse in Anlehnung an das Programm LIGAND (Munson and Rodbard: Anal. Biochem. 107, 220, (1980)).

Ergebnisse

| Substanz | Ki (nM) | |
|-------------|-------------------------------------|--|
| | 5-HT _{1D} Großhirn Rind | 5-HT _{1D} -ähnliche Rezeptoren |
| A | 30 | 8 |
| Sumatriptan | 50 | 11 |

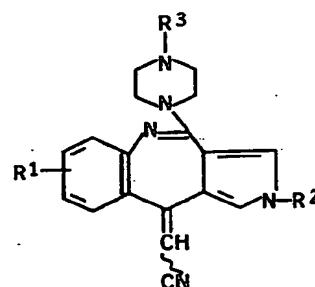
Die benutzten Methoden sind beschrieben in C. Waeber et al.: 5-HT_{1D} receptors in guinea-pig and pigeon brain radioligand binding and biochemical studies, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 340: 479-485 (1989).

Für die neue Indikation sollen die Verbindungen I in einer Dosierung von 10-200 mg pro Patient und Tag bei oraler Gabe bzw. 1-100 mg pro Patient und Tag bei parenteraler (intravenös, intramuskulär) Gabe eingesetzt werden.

Patentansprüche

1. Verwendung von 10-Cyanmethylen-4-(piperazin-1-yl)-pyrrolo-[4,3-e]benzoazepinen der Formel I

5



I

in der

10 R¹ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom und

15 R² und R³ Wasserstoffatome oder C₁-3-Alkylreste

darstellen, sowie deren Salzen mit physiologisch
verträglichen Säuren zur Bekämpfung von Migräne.

20 2. Verwendung von (E), (Z)-7-Chlor-10-cyanmethylen-4-(methyl-piperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepin sowie dessen Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren zur Bekämpfung von Migräne.

25 3. Verwendung von (E)-7-Chlor-10-cyanmethylen-4-(methyl-piperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepin sowie dessen Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren zur Bekämpfung von Migräne.

30 4. Verwendung von (E), (Z)-10-Cyamethylen-4-(methyl-piperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepin sowie dessen Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren zur Bekämpfung von Migräne.

35 5. Verwendung von (E)-10-Cyanmethylen-4-(methyl-piperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepin sowie dessen Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren zur Bekämpfung von Migräne.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/02381

| | | |
|---|--|-------------------------------------|
| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC | | |
| Int.C1.5 A 61 K 31/55, C 07 D 487/04 | | |
| II. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum Documentation Searched ⁷ | | |
| Classification System | Classification Symbols | |
| Int.C1.5 | A 61 K; C 07 D | |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸ | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT⁹ | | |
| Category ¹⁰ | Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹² | Relevant to Claim No. ¹³ |
| A* | EP, A2, 0291888 (BASF AG) November 23, 1988 see the whole document | 1-5 |
| A | --- EP, A2, 0137993 (BOEHRINGER INGELHEIM KG ET AL) April 24, 1985, see the whole document --- ----- | 1-5 |
| * Attention is drawn to the fact that the basis of this A category is that a known combination can be claimed in many countries by a product claim which is limited to the first medicinal use, and in many of these countries by an application claim for other medicinal uses. (Second medicinal use). | | |
| <p>⁶ Special categories of cited documents:¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>⁷ "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family</p> | | |
| IV. CERTIFICATION | | |
| Date of the Actual Completion of the International Search | Date of Mailing of this International Search Report | |
| March 3, 1992 (03.03.1992) | March 25, 1992 (25.03.1992) | |
| International Searching Authority | Signature of Authorized Officer | |
| EUROPEAN PATENT OFFICE | | |

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.PCT/EP 91/02381

SA 54053

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EPO file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

30/12/91

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|----------|------------------|
| EP-A2- 0291888 | 23/11/88 | DE-A- | 3717068 | 08/12/88 |
| | | JP-A- | 63307879 | 15/12/88 |
| | | US-A- | 4866057 | 12/09/89 |
| EP-A2- 0137993 | 24/04/85 | CA-A- | 1225396 | 11/08/87 |
| | | DE-A- | 3331858 | 21/03/85 |
| | | JP-A- | 60155178 | 15/08/85 |
| | | US-A- | 4686219 | 11/08/87 |

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

EPO FORM P0478

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 91/02381

| | | |
|---|---|----------------------------------|
| I. KLASSEKITION DES ANMELDUNGSGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ | | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Cl. ⁵ A 61 K 31/55, C 07 D 487/04 | | |
| II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE | | |
| Recherchiertes Mindestprüfstoff ⁷ | | |
| Klassifikationssystem | Klassifikationssymbole | |
| Int.Cl. ⁵ | A 61 K; C 07 D | |
| Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸ | | |
| III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹ | | |
| Art ¹⁰ | Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Tafel ¹² | Betr. Anspruch Nr. ¹³ |
| A* | EP, A2, 0291888 (BASF AG) 23 November 1988, siehe Dokument insgesamt -- | 1-5 |
| A | EP, A2, 0137993 (BOEHRINGER INGELHEIM KG ET AL) 24 April 1985, siehe Dokument insgesamt ----- * Es wird hervorgehoben dass die Grundlage dieser A-Kategorie ist, dass eine bekannte Vereinigung in vielen Ländern von einem Produktanspruch, der auf die erste medizinische Anwendung begrenzt ist, beansprucht werden kann und in vielen von diesen Ländern von einem Anwendungsanspruch für andere medizinische Indikationen. (Zweite medizinische Indikation). | 1-5 |
| <p>* Besondere Kategorien von angeregtenen Veröffentlichungen¹⁰ :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere Bedeutung anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erachteten zu lassen, oder durch die die Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung folgt worden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benennung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Vorzugsrecht des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzip oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf ordentlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht auf ordentlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"D" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> | | |
| IV. BEScheinigung | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendetermin des Internationalen Recherchenberichts | |
| 3. März 1992 | 25.03.92 | |
| Internationale Recherchenbehörde | Unterschrift des bevollmächtigten Gedienststellen  Mmo. M. van der Drift | |
| Europäisches Patentamt | | |

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.PCT/EP 91/02381

SA 54053

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilie der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 30/12/91.
Diese Angaben dienen nur zur Orientierung und erfolgen ohne Gewähr.

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Voröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Voröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|----------|-------------------------------|
| EP-A2- 0291888 | 23/11/88 | DE-A- | 3717068 | 08/12/88 |
| | | JP-A- | 63307879 | 15/12/88 |
| | | US-A- | 4866057 | 12/09/89 |
| EP-A2- 0137993 | 24/04/85 | CA-A- | 1225396 | 11/08/87 |
| | | DE-A- | 3331858 | 21/03/85 |
| | | JP-A- | 60155178 | 15/08/85 |
| | | US-A- | 4686219 | 11/08/87 |

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82